ITEM 330 : ANTICOAGULANTS ORAUX

ANTIVITAMINE K (AVK)

PHYSIO

= Inhibition de la synthèse hépatique des facteurs vitamine K dépendants (prothrombine II, proconvertine VII, facteur hémophilique B IX, facteur Stuart X ainsi que sur les protéines C et S) donc action **indirecte** sur les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.
- 2 familles = **coumarinique** (warfarine, acénocoumarol) ou **dérivé de l'indanedione** (fluindione).
- À noter que la protéine C (1/2 vie la plus courte) est la première à être inhibée d'où une possible hypercoagulabilité initiale.
- **Forte absorption digestive**, **forte fixation protéique (albumine)** et **métabolisme hépatique** : nombreuses interactions médicamenteuses.
- En pratique **Warfarine en 1re intention** (- de risque immuno-allergique, demi-vie plus longue, 1 seule prise…)

REGLES DE PRESCRIPTION

Molécules	**Warfarine**	**Coumadine®**	½ vie = 35-45h	Durée = 96-120h	1 prise/j
	Fluindione (déconseillé par l'ANSM)	**Previscan®**	½ vie = 31 h	Durée = 48 h	1 prise/j
	Acénocoumarol	**Sintrom®**	½ vie = 8 h	Durée = 36-48h	2 prises/j

Indication	- **Maladie thrombo-embolique veineuse** (TVP, EP). - **FA** avec FdR embolique, et CDP emboligènes. - IDM compliqué d'un **thrombus mural, dysfonction VG sévère** ou **dyskinésie emboligène.** - **Thrombophilie :** SAPL, déficit protéine C ou S, mutation facteur V Leyden ou facteur II.	INR cible = **2,5** (**2 à 3)**
	- **Prothèse valvulaire mécanique.** Fdr thrombo-embolique chez un porteur de prothèse : position non aortique, atcd thromboembolique, FA, OG dilatée, contraste intense dans l'OG, RM associé, FEVG < 35 %, état d'hypercoagulabilité.	INR = **2,5** à **4,5** selon le type de prothèse et sa position. Avec prothèses récentes : 2,5 (2-3) si aucun FdR, 3 (2,5-3,5) si un seul FdR.

Contre-indication
- **Allergie au médicament.**
- **Insuffisance hépatique sévère.**
- **Pendant toute la grossesse et surtout au 1er trimestre** (effet tératogène) et **allaitement** pour la fluindione.
- Association à risque car activité hypocoagulante (**pharmacodynamie**) : **aspirine à forte dose** (> 3 g/j), **AINS**, **autres anticoagulants et antiagrégants, ISRS, corticoïdes.**
- Association à risque **pharmacocinétique** (cf. ci-dessous tableau interaction médicamenteuse).
- **Hémorragie active.**

Interactions médicamenteuses

Mécanisme	Potentialise les AVK	Inhibe les AVK
Modification de l'absorption digestive	- **Ralentisseur du transit.**	- **Laxatifs**, **cholestyramine.** - **Antiulcéreux.**
Déplacement de la fixation protéique	- **AINS** ou aspirine à forte dose. - **Sulfamide** (antibiotique, ADO…) - **Fibrate.** - **Miconazole.**	
Diminution de l'élimination rénale	- Probénécide (Bénémide®).	
Modification du catabolisme hépatique (action sur cytochrome)	- **Cimétidine.** - **Allopurinol.** - **Kétoconazole.**	- **Barbiturique, carbamazépine**, **phénytoïne**, **méprobamate, rifampicine, griséofulvine.** - **Inhibiteur de protéase.** - **Azathioprine.** - **Alcool, Millepertuis.**
Synthèse des facteurs vitamine K-dépendants	- **Insuffisance hépatique sévère.** - Médicament : **AINS, amiodarone, quinine/quinidine.**	- **Œstrogènes.** - **Corticoïdes.**
Modification du taux de vitamine K	- **Cholestase.** - **Antibiothérapie** *per os* (surtout **tétracycline, sulfamide**). - **Hyperthyroïdie.**	- **Vitamine K parentérale.** - **Aliments riches en vitamine K** (salade, épinards, chou-fleur, brocolis).

Effets indésirables
- **Risque hémorragique.**
- Coumariniques : **gastralgie, nausée, diarrhée, urticaire, alopécie, ulcération buccale** (Sintrom®).
- Indanedione : réaction immuno-allergique (néphrite, éruption, hépatite, aplasie).
- **Embryopathie coumarinique** (tous AVK) : aplasie nasale, calcification épiphysaire, retard psychomoteur.

<table>
<tr><td rowspan="4">Modalités de prescription</td><td>Avant traitement</td><td colspan="4">- Dépistage trouble de l'hémostase (INR, TCA), coagulation (NFS-plaquettes), insuffisance hépatique ou rénale, carte de groupe sanguin.
- Débuter le traitement à 1 cp/j le soir préférentiellement (ou 3/4 de cp si sujet âgé, poids faible, insuffisant hépatique ou rénale) avec dosage de l'INR 2-3 jours après.</td></tr>
<tr><td>Relai héparine -AVK</td><td colspan="4">- Introduction précoce des AVK (dès J1) sauf cas particulier.
- Dosage de l'INR :
. 1er contrôle à 48-72h : recherche d'une hypersensibilité aux AVK si INR > 2.
→ Diminuer les doses si INR trop élevé.
. Contrôle à 3-5 jours puis toutes les 24-48 h.
- Arrêt de l'héparine :
. Après ≥ 4-5 jours de chevauchement.
. Après 2 INR efficaces à 24 h d'intervalle.</td></tr>
<tr><td>Relai AVK-AOD</td><td colspan="4">- Arrêt des AVK : AVK quotidien avec INR équilibré.
- Débuter l'AOD selon l'INR :
. INR ≤ 2 : débuter AOD immédiatement.
. INR entre 2 et 2,5 : débuter AOD immédiatement ou dans la journée.
. INR entre 2,5 et 3 : contrôler l'INR dans les 1 à 3 jours avant de débuter l'AOD.
. INR ≥ 3 : retarder le début de l'AOD (risque hémorragique augmenté).
- Précautions :
. Risque thrombotique majoré en cas d'arrêt prolongé sans relais.
. Risque hémorragique majoré si l'AOD est débuté trop tôt à INR élevé.
- Poursuivre l'AOD à dose habituelle.
- Débuter les AVK sans dose de charge.
- Surveillance de l'INR :
. Après 3 à 5 jours de prise d'AVK : vérifier l'INR (prélèvement avant la prise d'AOD).
. Si INR < 2 : poursuivre l'AOD et répéter l'INR dans 1 à 3 jours.
. Si INR > 2 : arrêter l'AOD et répéter l'INR 1 jour après.
- Objectif INR entre 2 et 3 : poursuivre un contrôle de l'INR jusqu'à obtention de 3 INR consécutifs dans la cible (sur environ 1 mois).</td></tr>
<tr><td colspan="5">- Adaptation posologique par 1/4 de comprimé : dosage de l'INR tous les 2-3 jours, puis toutes les semaines jusqu'à stabilisation, puis 1 fois/mois.
- Contrôle de l'INR si : hémorragie, diarrhée, vomissements, cholestase, introduction d'autres traitements.
- Proscrire : injection intramusculaire ou extraction dentaire sous AVK.
- Éducation avec carte de patient sous AVK et carnet de surveillance (dose d'AVK et résultats d'INR).</td></tr>
<tr><td>ÉDUCATION</td><td colspan="5">- Surveiller l'apparition de saignements.
- Éviter : sports violents, travaux dangereux (scie, tronçonneuse), alcool.
- Ne pas modifier ou interrompre le traitement sans avis médical.
- Prise médicamenteuse unique, à heures fixes, chaque jour, le soir de préférence.
- Proscrire l'automédication par AINS, aspirine, antibiotique, somnifère ou miconazole.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">RISQUE HEMORRAGIQUE</td><td>Risque modéré</td><td colspan="4">= Petite chirurgie (cutanée, cataracte…), soins dentaires, ponctions-biopsies… : possible sans arrêt des AVK, après vérification de l'INR dans les limites basses de la cible.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Risque important</td><td colspan="4">→ Objectif d'INR < 1,5 (ou < 1,2 si neurochirurgie).</td></tr>
<tr><td>FA faible risque embolique
MTEV à risque modéré
(> 3 mois)</td><td colspan="3">- Arrêt des AVK 3 à 4 jours avant, sans relai préopératoire par héparine.
- Reprise des AVK le soir même, ou d'une héparine à dose curative si AVK non possibles et risque hémorragique contrôlé.</td></tr>
<tr><td>Valve mécanique
FA à risque embolique
MTEV à haut risque
(< 3 mois ou récidivante)</td><td colspan="3">- Arrêt des AVK 4 à 5 jours avant.
- Relai préopératoire par héparine à dose curative le lendemain de l'arrêt : interruption avant geste et reprise > 6 h post-opératoire.
- Reprise des AVK dans les 24 à 48 h si possible.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">HEMORRAGIE SOUS AVK</td><td colspan="5">- Incidence : 7,5 à 15 %/an, dont 1 à 3 % d'hémorragies majeures.
- 0,5 % de décès par hémorragie.
- AVK = 1re cause iatrogène d'hospitalisation (12,3 %).
- FdR : forte variabilité de l'INR (facteurs génétiques et environnementaux), INR élevé, non observance, longue durée du traitement.
- Risque évalué par le score HAS-BLED : risque élevé si ≥ 3.
HAS BLED -> Score sur 9 points maximum, 1 point par item : HTA avec PAS > 160 mmHg, dysfonction rénale ou hépatique AVC, saignement récent, INR labile, âge > à 65 ans, alcool ou médicaments.</td></tr>
<tr><td>Surdosage asymptomatique</td><td colspan="4">= INR supérieur à la cible sans manifestation clinique :
- Hospitalisation si FdR : âge, antécédents hémorragique, comorbidité, isolement social.
- Consultation au moindre saignement si prise en charge ambulatoire.
- INR de contrôle le lendemain.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CAT</td><td></td><td>INR cible = 2 à 3</td><td>INR cible ≥ 3</td></tr>
<tr><td>INR < 4</td><td colspan="2">Pas de saut de prise, pas de vitamine K</td></tr>
<tr><td>INR = 4 à 6</td><td>Saut de prise</td><td>Adapter posologie, pas de saut</td></tr>
<tr><td>INR = 6 à 10</td><td>Arrêt des AVK
Vitamine K orale = 1-2 mg</td><td>Saut de prise
Avis spécialisé pour prise éventuelle de vitamine K</td></tr>
</table>

			INR **> 10**	**Arrêt des AVK** **Vitamine K orale = 5 mg**	Avis spécialisé sans délai **Hospitalisation**
	Hémorragie non grave		- PEC ambulatoire avec traitement de l'hémorragie (épistaxis…) - CAT identique au surdosage asymptomatique. - **Hospitalisation** si persistance de l'hémorragie.		
	Hémorragie grave	≥ 1 critère	- **Hémorragie extériorisée non contrôlable** par les moyens usuels. - **Instabilité hémodynamique** : PAS < 90 (ou ↘ 40 mmHg), PAM < 60 mmHg, signe de choc. - Nécessité d'un **geste hémostatique urgent** : chirurgical, radiologique, endoscopique. - Nécessité de **transfusion de culot globulaire.** - Localisation menaçant pronostic vital ou fonctionnel : **intracrânienne**, **intra-spinale**, **intra-oculaire**, **rétro-orbitaire**, **hémothorax**, **hémopéritoine**, **hémopéricarde**, **hématome musculaire profond, syndrome des loges**, **hémorragie digestive aiguë**, **hémarthrose.**		
		CAT	→ Hospitalisation, traitement du saignement (hémostase) ± culots globulaires si besoin. - **Arrêt complet des AVK** : objectif d'**INR < 1,5.** - **CCP** = concentré de complexe prothrombinique (ex PPSB humain) : 25 UI/kg ou 1 mL/kg. - **Vitamine K** = **10 mg**, par voie oral ou IVL +/- SC (jamais en IM) → délai de 6-12 h. - **Contrôle de l'INR** : 30 minutes après le PPSB et 6 à 8 h après, puis 1/J. - Si INR à 30 min reste > 1,5 (ou > 1,2 si hémorragie intracrânienne) : nouvelle dose de PPSB. - **Relai héparine IVSE** (avec TCA cible = 1,2 à 1,5) dès que INR < 1,5 si nécessité impérative de traitement anticoagulant.		

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

PHARMACO

= Inhibition directe et rapide : . Du **facteur II** = thrombine (anti-IIa) : **DABIGATRAN** (Pradaxa®).
. Du **facteur Xa** (anti-Xa) : **RIVAROXABAN** (Xarelto®), **APIXABAN** (Eliquis®).

- **Élimination rénale** : . Majoritaire (**80 %)** pour le dabigatran.
. 35 % pour le rivaroxaban (élimination hépatique prédominante).
. 25 % pour l'apixaban (élimination hépatique prédominante).
- En **2 prises/jour** pour le dabigatran et l'apixaban.
- En **1 prise/jour** pour le rivaroxaban.

Avantages	- **Efficacité très rapide** en 2 h : ne nécessitant pas d'héparinothérapie préalable. - **Demi-vie courte (7-15 h).** - Efficacité similaire aux AVK voire supérieure (meilleur prévention AVC ischémique), avec meilleure tolérance (moins d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies fatales). - **Aucune nécessité de surveillance** biologique de l'activité anticoagulante. - Peu d'interactions médicamenteuses (moins que les AVK), aucune interaction alimentaire.
Inconvénients	- **Accumulation** possible si insuffisance rénale. - Un peu plus d'hémorragies **digestives et génitales.** - Pas de monitoring du degré d'anticoagulation vraiment fiable. - Antidote : • **Idarucizumab** pour le dabigatran. • **Andexanet alfa** pour le rivaroxaban et l'apixaban (AMM européenne mais pas disponible à ce jour) → CCP à faire mais imparfait (30-50 UI/kg) +/- Feiba® +/- charbon activé si prise récente. - Non indiqué chez les patients porteurs d'une FA valvulaire (RM ou prothèse mécanique). - **Effets indésirables** : • Communs aux AOD : hépatite, thrombopénie, hypersensibilité dont éruption cutanée. • Propre au rivaroxaban : agranulocytose. • Propre à l'apixaban : alopécie. • Propre au dabigatran : troubles digestifs.

REGLES DE PRESCRIPTION

Indication

- **FA non valvulaire** avec score CHADS-VASc ≥ 1.
- **Prévention primaire de MTEV en chirurgie orthopédique** (prothèse de hanche ou de genou ++).
- **Traitement curatif des MTEV.**
- **Post-SCA** (AMM uniquement pour le rivaroxaban).

	Dabigatran	**Rivaroxaban**	**Apixaban**
Prévention MTEV en orthopédie (PTH et PTG)	110 mg x 2/jour	**10 mg**/jour	2,5 mg x 2/jour
FA non valvulaire (FANV) avec facteurs de risque	150 mg x 2/jour	**20 mg**/jour	5 mg x 2/jour
TVP ou EP	AMM mais non utilisé car pas de prix fixé	**15 mg x 2/j** pendant **21 jours** Puis **20 mg**/j	10 mg x 2/j pendant 7 j Puis 5 mg x 2/j Puis après 6 mois de ttt 2,5 mg x 2/j en prévention des récidives
Post-SCA	ø AMM	**2,5 mg x 2/j**	ø AMM

	Contre-indication	- **Insuffisance rénale sévère < 30 mL/min** (sauf **apixaban** : < **15** ml/min et **rivaroxaban** < **20** ml/min). - **Insuffisance hépatique sévère** (Child-Pugh B ou C). - **Valves cardiaques mécaniques.** - **Rétrécissement mitral serré.** - Prise concomitante de **médicaments à risque d'interaction.** - **Saignement évolutif** ou **lésion organique susceptible de saigner** (ulcère). - **Altération de l'hémostase.** **- Grossesse et allaitement.**
	Interactions	- **Pharmacocinétiques :** • **Inhibiteurs du CYP 450** des P-glycoprotéines : amiodarone, vérapamil (pour dabigatran), quinidine, tacrolimus (pour dabigatran), érythromycine, clarithromycine, naproxène, azolés (pour apixaban et rivaroxaban), inhibiteur de protéase (pour apixaban et rivaroxaban). • **Inducteurs du CYP450** des P-glycoprotéines : rifampicine, anticomitiaux (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), millepertuis. - **Pharmacodynamiques :** • **Majeures :** héparines, Fibrinolytiques, AVK, autres AOD. • **Non majeures :** antiagrégants, AINS, ISRS, Corticoïdes (ulcères, fragilité vasculaire).
	Surveillance	- **Bilan préthérapeutique** : **fonction rénale**, **NFS, bilan de coagulation, bilan hépatique.** - Suivi : fonction rénale 1x/an, perturbations fréquentes du bilan de coagulation (TP/TCA), non quantitative de l'effet.
	En cas de saignement	- **Dabigatran** : **antidote** spécifique (immunothérapie IDARUCIZUMAB). - **Feiba®** : mélange de **PPSB** et **facteur VIII.**
CAUSES D'ECHEC D'ANTICOAGULATION		Par ordre de fréquence décroissante, facteur influençant la récidive ou la survenue de thrombose : - Limite du bénéfice des anticoagulants (réduction incomplète du risque de thrombose, notamment dans la FA et la prévention en milieu orthopédique). - Observance (notamment pour les AOD), souvent surestimée (dosage des AOD possibles). - Interaction médicamenteuse (exemple inducteur enzymatique). - Autres mécanismes (exemple dissection dans les AVC). - Thrombophilie majeure (syndrome des anticorps antiphospholipides, thrombose paranéoplasique). - Erreur diagnostique.